

Ülitundlikkusreaktsioonid kemoterapiale ja desensibiliseeriv ravi

Krista Ress¹

Järjest suurenev kasvjavastase ravi kasutamine viimaste kümnendite jooksul on suurendanud ka erinevate kõrvaltoimete esinemist. Ülitundlikkusreaktsioonid kemoterapialistele ravimitele, sh monokloonsetele antikehadele, põhjustavad sageli patsiendi esmavaliku ravi lõpetamise ning sellest omakorda elukvaliteedi halvenemise ja elulemuse kahanemise, sest kasutatavad alternatiivsed ravimid võivad sageli olla vähem efektiivsed, toksilisemad ja/või kallimad. Tekkivate reaktsioonide mehhanismid ei ole sageli teada, kuid eeldatavasti on kaasatud erinevad ülitundlikkusemehhanismid. Nii IgE vahendatud kui mitte-IgE poolt vahendatud kasvjavastaste ravimite ülitundlikkusreaktsioonide korral on üheks võimaluseks kasutada kiiret desensibiliseerimist, mis võimaldab patsientidel vajalik ravikuur ohutult läbida ja parandab seeläbi nii patsiendi ravivõimalusi kui ka prognoosi.

¹ Ida-Tallinna Keskhaigla sisekliiniku allergoloogia-immunoloogia keskus

Kirjavahetusautor:
Krista Ress
krista.ress@itk.ee

Võttesõnad:
kemoterapia,
monokloonsed antikehad,
ülitundlikkusreaktsioonid,
anafülaksia,
desensibiliseerimine

Järjest suurenev kemoterapia ja monokloonsete antikehade kasutamine kasvjavastases ravis tõstab ka nende ravimite põhjustatud ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust. Seetõttu on ülitundlikkusreaktsioonid kasvjavastastele ravimitele sage kliiniline probleem. Kõige sagedamini on kirjeldatud ülitundlikkusreaktsioone plaatinaühendite ja taksaanide, kuid ka podofüllotoksiiniderivaatide, asparaginaasi, antratsükliinide ja monokloonsete antikehade kasutamisel (1–3). Siiski ei ole mõnedel juhtudel tekkivate reaktsioonide põhjuseks mitte ravim ise, vaid kasutatavad abiained. Selliste kõrvaltoimete esinemine vähendab aga omakorda esmavaliku ravimite kasutust ning sellest tulenevalt mõjutab see patsientide elukvaliteeti ja elulemust (3).

Viimases rahvusvahelises konsensusdokumendis on soovitatud kasutada terminit „ravimiallergia“ vaid juhtudel, kus *in vivo* või *in vitro* diagnostika abil on võimalik tõestada, et reaktsioon on immuunmehhanismide vahendatud. Kui seda tõestada ei ole võimalik, siis soovitatakse eelistada terminit ülitundlikkusreaktsioon (4). Ülitundlikkusreaktsioonid võivad avalduda nii kiiret tüüpi kui ka hilistüüpi reaktsioonidena.

KIIRET TÜÜPI ÜLITUNDLIKKUSREAKTSIOONID

Kiiret tüüpi reaktsioonid ehk anafülaktilised reaktsioonid (kas IgE vahendatud või mittespetsiifilisest histamiini vabanemisest tingitud reaktsioonid) avalduvad enamasti

esimese tunni jooksul alates infusiooni algusest ning tekkivad sümptomid viitavad nuumraku/basofiili degranulatsioonile ning trüptaasi ja teiste mediaatorite nagu histamiin, leukotrieenid ja prostaglandiinid vabanemisele (4). Samas võib eelneva tugeva premedikatsiooni (sh glükokortikoidide manustamise) tõttu anafülaktiliste reaktsioonide sümptomite avaldumine mitmeid tunde edasi lükkuda (1, 5). Reaktsiooni järel määratud trüptaasi sisaldus seerumis võib olla 2–5 korda suurenenud võrreldes baasväärtusega ning aitab seetõttu kinnitada nuumrakust vahendatud reaktsiooni toimumist (6). IgE vahendatud reaktsioonid tekivad sageli pärast mitmendat ravikuuri, sest spetsiifiliste IgE-tüüpi antikehade tekkeks on vajalik korduv kokkupuude allergeeniga. Kliiniline pilt võib varieeruda kergetest nahareaktsioonidest (õhetus, sügelus, urtikaaria, angioödeem) mitmete elundisüsteemide haaratuseni (aevastamine, ninakinnisus, köha, õhupuudus, düspnoe, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulah-tisus) kuni eluohtlike sümptomiteni nagu vererõhulangus ja kardiovaskulaarne kollaps anafülaktilise šoki korral (7). Süsteemsete reaktsioonide raskusastme kirjeldamiseks on võimalik kasutada tabelis 1 toodud hindamisskaalat (8).

HILISE ALGUSEGA ÜLITUNDLIKKUSREAKTSIOONID

Hilise algusega sümptomitega võivad avalduda nii nuumrakust/basofiilist vahendatud

(näiteks 48 tunni jooksul pärast infusiooni tekkiv õhetus) kui ka aeglast tüüpi T-rakkude vahendatud ülitundlikkusreaktsioonid (näiteks makulopapuloosne lööve). Enamasti avalduvad kaebused kuni nädala jooksul peale infusiooni (1, 9).

Teised süsteemsed reaktsioonid nagu külmavärinad, palavik, iiveldus ja üldine halb enesetunne on tingitud põletiku-mediaatorite interleukiin 1 (IL-1), IL-6 ja

TNF- α vabanemisest ning selliste sümptomite kogumikku on kirjanduses sageli nimetatud ka tsütokiinide tormiks (1, 10).

ÜLITUNDLIKUSREAKTSIOONI KÄSITLUS

Ägedate reaktsioonide õigeaegne märkamine ja kohene ravi on äärmiselt oluline, sest süvenevad hingamis- ja südame-veresoonkonnahäired võivad oluliselt suurendada letaalse lõppe riski. Kõigil anafülaksiaga patsientidel või patsientidel, kelle kliiniline sümptomatoloogia viitab anafülaktilise reaktsiooni tõenäolisele kujunemisele, tuleb peatada infusioon ja kohe manustada adrenaliini (anterolateraalset reielihasesse annuses 0,01 mg/kg). Lisaks tuleb kiiresti taastada veremaht (elistatud infusioon kristalloidlahusega), manustada 100% hapnikku 6–8 ml/min (näomaski abil), bronhospasmi korral kasutada inhaleeritavat lühitoimelist β_2 -agonisti (salbutamool, 5 mg/ml lahus) soovitatavalt läbi nebulisaatori ning täiendava ravina antihistamiinikume ja süsteemseid glükokortikoide (nt prednisolooni annuses 1 mg/kg) (11).

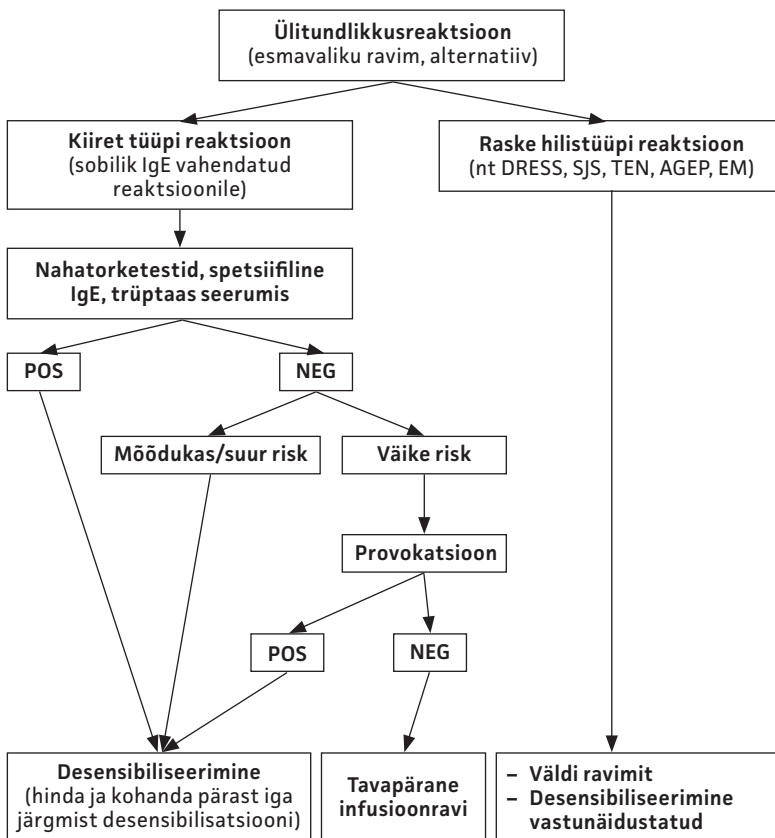
Kui patsiendil on tekkinud ülitundlikkusreaktsioon, siis võib korduv ravimi manustamine kutsuda esile kiire süsteemse mediaatorite vabanemise nuumrakkudest ja/või basofiilidest ning raskematel juhtudel viia potentsiaalselt eluohtlikku seisundisse. Korduva reaktsiooni vältimiseks tuleks loobuda edaspidi ravimi kasutamisest, kuid see võib negatiivselt mõjutada patsiendi põhihaiguse kulgu ja suurendada suremust (6). Alternatiivse ravimi valikut piirab aga sageli kasvaja tundlikkuse puudumine teise ravimi suhtes (7).

DESENSIBILISEERIV RAVI

Üks tänapäevane võimalus jätkata ülitundlikkusreaktsioonidega patsientidel eluliselt vajalikku ravi on desensibiliseerimine. Kiire desensibiliseerimise korral manustatakse ravimit lühikese ajaperioodi jooksul järjest suurenevates annustes, mis võimaldab ravimantigeeni suhtes taluvuse tekke ning mõne tunni jooksul on võimalik patsiendile üle kanda kogu vajalik raviannus (6). Kõige enam kasutatakse klassikalist 12astmelist desensibilisatsiooniprotokolli, kus ravimi infusioonikiirust suurendatakse iga 15 min möödudes ning kasutusel on kolm erineva kontsentratsiooniga ravimilahust (12). Siiski on desensibiliseerimisega tekkiv taluvus

Tabel 1. Ülitundlikkusreaktsioonide raskuse hindamine (8)

Raskusaste	Reaktsiooni kirjeldus
I aste: kerge (ainult naha ja nahaaluskoe haaratus)	generaliseerunud erüteem, urtikaaria, angioödeem
II aste: mõõdukas (hingamisteede, südame-veresoonkonna ja/või seedetrakti haaratus)	düspnoe, striidor, vilistav hingamine, pearinglus, õhupuudus, neelamisraskus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu
III aste: raske (hüpköha, hüpotensioon, neuroloogilised häired)	tsüanoos või $SpO_2 \leq 92\%$, hüpotensioon (süstoolne vererõhk täiskasvanutel < 90 mm Hg), segasus, kollaps, teadvusekaotus



* DRESS – ravimi reaktsioon eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega; SJS – Stevensi-Johnsoni sündroom; TEN – toksiline epidermaalne nekrolüüs; EM – multiformne erüteem; AGEP – äge ekseematoosne generaliseerunud pustuloos; POS – positiivne tulemus; NEG – negatiivne tulemus

Joonis 1. Soovituslik algoritm ülitundlikkusreaktsioonide käsitlemiseks (modifitseeritud viidete 1, 6 ja 15 põhjal).

lühiajaline ja seetõttu tuleb patsient iga järgneva ravikuuri eel uuesti desensibiliseerida (3).

Kiiret desensibiliseerimist saab rakendada enamiku ülitundlikkusreaktsioonide korral, kuid see on vastunäidustatud hilistüüpi reaktsioonide korral nagu Steveni-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), ravimireaktsioon eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom), äge eksematoosne generaliseerunud pustuloos (AGEP), ning ka immuunkompleksidest vahendatud ülitundlikkusreaktsioonide (nt hemolüütiliste aneemia, nefriit) korral (3, 9). Seda on edukalt kasutatud eeskätt nii plaatinaühendite (sh tsisplatiin, karboplatiin, oksaliplatiin), taksaanide (sh paklitaksel, dotsetaksel) kui ka monokloonsete antikehade (sh rituksimab, trastuzumab ja tsetuksimab) reaktsioonide korral (13, 14). Tuginedes seni tehtud uuringutest suurimale (370 patsiendil teostati kokku 2177 desensibiliseerimist 15 ravimi suhtes) on valdaval osal patsientidest võimalik desensibiliseerimine teha ilma tüsistusteta või siis tekivad vaid kerged reaktsioonid. Mõõdukaid või raskeid reaktsioone tekkis vaid 7%-l juhtudest ning seejuures ei olnud vaja ravi katkestada ja ühtegi patsienti ei surnud (14). Desensibiliseerimist võib läbi viia vastunäidustuste puudumisel ainult desensibiliseeriva ravi kogemusega allergoloog-immunoloog pideva monitooringu tingimustes ja raviastutuses, kus on elustamisvõimekus ja intensiivravi võimalus (3, 6).

Plaatinaühendid

Ülitundlikkusreaktsioone esineb kuni 10–30%-l patsientidest, seejuures raskeid reaktsioone esineb vaid 1–2%-l (2, 3). Mida rohkem on läbitud ravikuure (kui vähemalt 5–8 kuuri) ja mida pikem on ravikuuride vaheline intervall, seda suurem on ülitundlikkusreaktsiooni tekke risk (3). Pooltel juhtudest tekivad reaktsioonid esimeste infusiooniminutite jooksul, samas võivad mõnedel juhtudel kergemad reaktsioonid avalduda ka kuni 3 päeva pärast infusiooni (2).

Valdavalt võiks tegemist olla IgE vahendatud reaktsioonidega (on vajalik eelnev sensibilisatsioon), kuid on esinenud ka II tüüpi ülitundlikkusreaktsioone (avaldudes trombotsütopeenia ja hemolüütilise aneemia) ning hilistüüpi reaktsioone (2, 3).

Premedikatsioon enamasti ülitundlikkusreaktsioone ära hoida ei suuda ning

seetõttu rutiinset premedikatsiooni ei soovitata (2, 3). Arvestades korduvate infusioonide järel olulist reaktsiooni tekkeriski suurenemist, on soovitatud sensibiliseerumise kindlakstegemiseks teha nahatorkestid kuuenda infusiooni järel. Nahatorkestestide negatiivne ennustuväärtus on suur – negatiivse testitulemuse korral on vaid 3%-l juhtudest tekkinud ülitundlikkusreaktsioone (2, 3).

Seniste uuringute põhjal esineb karboplatiini ja tsisplatiini vahel ristreaktsioone ning ka oksaliplatiinile reageerivad patsiendid reageerivad karboplatiinile – seetõttu nende omavahelist vahetamist ei soovitata (3). Samas on leitud, et karboplatiini suhtes sensibiliseerunud patsiendid oksaliplatiinile ei reageeri ning oksaliplatiini saab kasutada sel puhul alternatiivse preparaadina (3).

Plaatinaühendite suhtes sensibiliseerunud patsientidel on edukalt rakendatud desensibiliseerivat ravi erinevate protokollide alusel, lähtudes reaktsioonide raskusest ja kaasuvatest riskiteguritest (2, 12).

Taksaanid

Taksaanidele (paklitaksel, doksetaksel) tekib ülitundlikkusreaktsioone sageli (8–50%-l), samas raskeid reaktsioone esineb vaid ligi 1–2%-l (2, 3, 9). Reaktsioonid tekivad tavaliselt esimese kahe infusiooni ajal ning rasked reaktsioonid valdavalt esimeste infusiooniminutite jooksul. Järgmiste ravikuuride ajal tekib ülitundlikkusreaktsioone väga harva (2).

Võivad esineda nii IgE vahendatud kui ka mitte-IgE poolt vahendatud kiiret tüüpi reaktsioonid (2). Seejuures arvatakse, et mitte-IgE poolt vahendatud reaktsioonid on tingitud erinevatest lahustitest (paklitakselil kremofoor ja doksetakselil polüsorbaat), mis võivad aktiveerida komplemendi süsteemi ja seeläbi põhjustada anafülatoksiinide kuhjumist ja nuumraku aktivatsiooni (9). Kirjeldatud on ka II tüüpi reaktsioone (trombotsütopeenia ja hemolüütiline aneemia), immuunkompleksidest vahendatud reaktsioone ja T-rakkudest vahendatud hilistüüpi reaktsioone (3).

Premedikatsioon glükokortikoidide ja antihistamiinikumidega võib vähendada mitte-IgE poolt vahendatud ülitundlikkusreaktsioonide esinemist kuni 2%-ni (2, 3). Andmed ristreaktsioonide kohta paklitakseli ja doksetakseli vahel on vastukäivad, mistõttu nende kasutamine vastastikuse

alternatiivina ei ole soovitatav. Samas soovatakse paklitakseeli suhtes tekkinud ülitundlikkusreaktsioonide korral kasutada albumiiniga seotud (kremofoori-vaba) paklitakseeli (2). Raskete hilistüüpi reaktsioonide korral soovatakse vältida kõiki taksaane (9).

Anafülaktiliste reaktsioonide korral taksaanidele soovatakse patsienti uurida sensibiliseerumise suhtes ning rakendada desensibiliseerivat ravi (2, 9, 12). Eelnenud ülitundlikkusreaktsiooni raskusest ja kaasuvatest riskiteguritest lähtudes kohaldatakse igale patsiendile individuaalne desensibiliseerimise protokoll – raskemate reaktsioonide korral ja kaasuvate riskitegurite korral (kaasuvad haigused, β -blokaatorravi, rasedus) soovatakse kasutada n-ö pikemat protokoll ja protseduur teha intensiivravi osakonnas (6, 9, 12).

Asparaginaas

Sõltuvalt manustamisviisist ja raviannusest on asparaginaasi kasutamisel kirjeldatud sageli ülitundlikkusreaktsioonide esinemist: veenisisesse ülekande järel kuni 60%-l juhtudest, seejuures raskeid reaktsioone esineb alla 10%-l juhtudest (2, 15). Enamasti avalduvad reaktsioonid infusiooni esimese tunni jooksul ning sageli on tegemist anafülaktilist tüüpi (sh mitte-IgE poolt vahendatud) reaktsioonidega, kuid on kirjeldatud ka hilistüüpi reaktsioone (2). Asparaginaasil on kolm derivaati ja need omavahel olulisi ristreaktsioone ei põhjusta, mistõttu saab neid kasutada hea alternatiivina (90% patsientidest suudab jätkata asparaginaasravi, kuigi ligi 23%-l võib esineda kergeid ülitundlikkusreaktsioone) (2, 15). Kui aga patsiendil on tõestatult IgE vahendatud reaktsioon, siis on soovitatud asparaginaasravi katkestada ja kaaluda desensibiliseeriva ravi võimalusi – raske ülitundlikkusreaktsiooni järel on desensibiliseerimine olnud efektiivne (15).

Podofüllotoksiini derivaadid

Ülitundlikkusreaktsioone on esinenud 6–41%-l patsientidest, seejuures teniposiidi kasutamisel sagedamini kui etoposiidi korral. Raskeid ülitundlikkusreaktsioone on esinenud kuni 14%-l patsientidest (2).

Tekkivate reaktsioonide taga on eeldatavasti nii immunoloogilisi kui ka mitteimmunoloogilisi mehhanisme, sest reaktsioonid tekivad enamasti pärast korduvaid ülekandeid, samas on rasked reaktsioonid sageli seotud infusiooni kiirusega (2, 15).

On kirjeldatud ristreaktsioone teniposiidi ja etoposiidi vahel, kuid mõningatel juhtudel tekivad reaktsioonid juba esimese infusiooni jooksul ja siis võib selle põhjuseks olla hoopis ravimilahusti (2). Seetõttu võib ka ülitundlikkusreaktsioonide ennetamisel abiks olla aeglasem infusioonikiirus koos tõhusa premedikatsiooniga (2, 15).

Antratsükliinid

Antratsükliinide kasutamisel esineb ülitundlikkusreaktsioone üldiselt harva – doksorubitsiini korral on leitud kiiret tüüpi reaktsioone kuni 9%-l juhtudest. Sageli tekivad reaktsioonid just esimese 5 minuti jooksul infusiooni algusest ning nende reaktsioonide ennetamiseks võib abi olla infusioonikiiruse vähendamisest (2).

Monokloonsed antikehad

Ravi korral monokloonsete antikehadega esineb ülitundlikkusreaktsioone 1–25%-l juhtudest, seda sõltuvalt preparaadist, ning need võivad avalduda nii kohe esimesel kokkupuutel ravimiga kui ka korduvate ravidoodide järel (6, 9). Valdaval osal juhtudest esinevad kiiret tüüpi reaktsioonid kas ainult nahakaebustega või kaasnevad ka süsteemsed potentsiaalselt eluohtlikud sümptomid (6).

Infliksimabi korral esineb ülitundlikkusreaktsioon 2–5%-l juhtudest, enamasti avaldub anafülaktiliste sümptomitega esimeste tundide jooksul (6, 15).

Rituksimabi korral on kirjeldatud nii IgE vahendatud reaktsioone kui ka tsütokiinide tormi. Raskete anafülaktiliste IgE vahendatud reaktsioonide korral, mida esineb ligi 10%, soovatakse rakendada desensibiliseerivat ravi (6, 15). Tsütokiinide tormist tingitud reaktsioonid (võivad esineda ligi 50%-l juhtudest) taanduvad ajapikku koos kasvajalise protsessi ulatuse taandumisega (15).

Tsetuksimabi korral on kliiniliselt kõige sagedasemaks reaktsiooniks hoopis toksiline nahareaktsioon (akneiformne lööve), siiski võib ligi 25%-l esineda ka ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (15). Erinevalt teistest monokloonsetest antikehadest võib tsetuksimabi korral IgE vahendatud reaktsioone esineda juba esimesel kokkupuutel ravimiga, põhjuseks varasem elukondlik sensibiliseerumine galaktoos- α -1,3-galaktoosi suhtes puugihammustuste vahendusel (15).

Trastuzumabi korral esineb ülitundlikkusreaktsioone harva, pigem on esimesel

infusioonil tekkiv reaktsioon tingitud nn tsütokiinide tormist ja üldiselt ei põhjusta see raskeid reaktsioone (9). Siiski tuleks raskete anafülaktiliste reaktsioonide korral hinnata sensibiliseerumist ja kaaluda desensibiliseeriva ravi rakendamise võimalust (6, 15).

Üldiselt on monokloonsete antikehadega ravi suhtes desensibiliseerimine olnud edukas, veenisisesel ravimvormi korral on kasutatud standardset 12astmelist protokollit ning subkutaansete ravimvormide tarbeks on välja töötatud 6astmeline protokoll. Desensibiliseeriva ravi tulemusena on olnud võimalik jätkata ravi paljude monokloonsete antikehadega, sealhulgas infliksimabi, rituksimabi, trastuzumabi, tsetuksimabi, bevatsizumabi, adalimumabi, toksilizumabi, etanertsepti, golimumabi, ofatumumabi, obinutuzumabi, tsertolizumabi, brentuksimabi ja omalizumabiga (9).

KOKKUVÕTE

Kuigi kasvavastaste ravimite kasutamisel ei ole tekkivate reaktsioonide põhjused alati üheselt selged, on eeldatavasti kaasatud erinevad ülitundlikkuse mehhanismid. Anafülaktiliste ülitundlikkusreaktsioonide korral on üheks tänapäevaseks võimaluseks kasutada kiiret desensibiliseerimist ning seeläbi anda patsiendile võimalus jätkata eluliselt vajalikku ravikuuri ja oluliselt parandada seeläbi ka patsiendi prognoosi.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Hypersensitivity reactions to chemotherapy and drug desensitization

Krista Ress¹

During recent decades, the increased use of anticancer drugs has led to a consequent increase in the incidence of adverse effects. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs, including monoclonal anti-

bodies, can lead to the discontinuation of first-line therapies and can consequently affect the patient's quality of life and life expectancy, as alternative agents may often be less effective, more toxic and/or more expensive. The exact mechanisms of these reactions are not well understood in most cases. However, they seem to involve different types of hypersensitivity. The IgE- and non-IgE-mediated hypersensitivity reactions to anticancer drugs can be managed by rapid drug desensitization, enabling to sensitize patients to receive full treatment safely, thus representing an important advance in the patient's treatment and prognosis.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Jensen-Jarolim E, Bax HJ, Bianchini R, et al. AllergoOncology - the impact of allergy in oncology: EAACI position paper. *Allergy* 2017; DOI: 10.1111/all.13119.
2. Syrigou E, Triantafyllou O, Makrilia N, et al. Acute hypersensitivity reactions to chemotherapy agents: an overview. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010;9:206–13.
3. Tham EH, Cheng YK, Tay MH, Alcasabas AP, Shek LP. Evaluation and management of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Postgrad Med J* 2015;91:145–50.
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420–37.
5. Raisch DW, Campbell W, Garg V, et al. Description of anaphylactic reactions to paclitaxel and docetaxel reported to the FDA, with a focus on the role of premedication. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:521–8.
6. Castells Guitart MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2014;24:72–9.
7. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:585–606.
8. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371–6.
9. Bonamichi-Santos R, Castells M. Diagnoses and management of drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: reactions to taxanes and monoclonal antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; DOI:10.1007/s12016-016-8556-5.
10. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Galvão VR, Castells M. Rapid desensitization in immediate hypersensitivity reaction to drugs. *Curr Treat Options Allergy* 2015;2:268–85.
11. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026–45.
12. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574–80.
13. Galvão VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents – updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:175–85.
14. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitization to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:497–504.
15. Mezzano V, Giavina-Bianchi P, Picard M, Caiado J, Castells M. Drug desensitization in the management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies and chemotherapy. *BioDrugs* 2014;28:133–44.

¹ Center of Allergology and Immunology, East Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Krista Ress
krista.ress@itk.ee

Keywords: chemotherapy, monoclonal antibodies, hypersensitivity reactions, anaphylaxis, desensitization